Untersuchungen über Combinationen von atmungserregenden Arzneimitteln am morphinvergifteten Kaninchen.

Jnaugural - Dissertation

verfasst und der

hohen medizinischen Fakultät der Bayerischen Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

zur Erreichung der Doktorwürde

vorgelegt von

Anton Reiter

aus Griesbach im Rottal.

Tag der mündlichen Prüfung : 19. Dezember 1929.

Buchdruckerei X. Mühlberger, Griesbach i. R.

Referent : Professor Dr. Dr. S c h ü b e l.

Dekan ; Professor Dr. Dr. W i n t z.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Zahlreiche Forscher haben durch einwandfreie Versuche nachgewiesen, dass die Regelung des Atemrhythmus vom bulbären Atemzentrum aus geschieht. Hinsichtlich der genauen anatomischen Abgrenzung und Lokalisierung dieses Zentrums stimmen sämtliche Autoren darin überein, dass es in der formatio reticularis unter dem Boden der Rautengrube liegt. Nur über seine peripheren und zentralen Grenzen herrscht noch keine völlige Einmütigkeit. (Gad und Marinescu [1]), Arnheim [2]), Bayer [3]), Lumsden [4])). Schoen [5]) vertritt die Ansicht, dass auch suprabulbäre Atemzentren vorhanden sind: „Es wird angenommen, dass erregende Einflüsse auf die Atmung von bis in den Bereich der hinteren Vierhügel sich erstreckenden Zentren ausgeübt werden; Jm Bereich des Thalamus und weiter proximal, im Striatum und Grosshirn werden Zentren vermutet, von welchen aus die Atmung im lähmenden Sinne (Verlangsamung, Rhythmusstörung) beeinflusst wird". Und weiter unten sagt er: „Die Wirkung erregender Mittel greift an den bulbären Zentren an; die Morphinwirkung wirkt auf die suprabulbären Zentren, indem die Lähmung der Atmung beim Kaninchen durch Thalamus und Grossgehirn, die Erregung durch das Mittelhirn vermittelt wird". Endlich bestehen noch spinale Atemzentren, die aber nur nach Ausschaltung des bulbären Zentrums vikariierend in Tätigkeit treten. Arbeiten von Rokitansky [6]), Langendorff [7]), Chauveau [8]) und Foà [9]) lassen die Annahme des Vorhandenseins spinaler Atemzentren berechtigt erscheinen.

Die Atmung wird also normaliter hauptsächlich vom bulbären Atemzentrum aus reguliert. Es erhebt sich nun die Frage, auf welche Weise die Erregung dieses Atemzentrums geschieht.

Dass die Reizaussendung des Atemzentrums normaler Weise nicht reflektorisch erfolgt, also nicht die Folge irgend welcher ihm zugegangener nervöser Reize ist, dürfte heute ausser Zweifel stehen. Versuche von vielen Autoren wie : Rosenthal [10]), Schrader [11]), Knoll [12]), Langendorff [13]) und C. Foà [14]) haben gezeigt, dass das Atemzentrum noch rhythmische Reize aussendet, nach dem alle operativ erreichbaren sensiblen Zuleitungen unterbrochen sind. Also müssen diese Reize im Atemzentrum selbst „autochton" enstehen. Damit erscheint auch die Ansicht, wie sie Schoen [15]) mit anderen vertritt, dass nämlich periodische Schwankungen in der Erregbarkeit des Atemzentrums bestehen, durchaus übereinstimmend und berechtigt.

Es soll nun nicht gesagt sein, dass nicht periphere Reize denRhythmus der Atmung über das Atemzentrum beeinflussen können. Vielmehr ist bekannt, dass z. B. Hautreize etwa thermischer Natur einerseits, reizende Stoffe, wie Aether, Chloroform und Säuredämpfe, Salmiakgeist, Phosgen oder Tabaksrauch der Atemluft beigemengt, andererseits den Atemrhythmus reflektorisch in förderndem oder hemmenden Sinne beeinflussen können.

Den grössten Einfluss auf den Rhythmus der Atmnng hat aber ohne Zweifel die venöse Beschaffenheit des Blutes in förderndem Sinne. Atmungserregend wirkt sowohl die Vermehrung der Kohlensäure (Minkowski [16]), Winterstein [17]), Baglioni [18]), Gorden Douglas [19]) Gustav Bayer [20]), der auch angibt, dass dann Narkose eintritt, wenn der Kohlensäuregehalt des Blutes 12 Proz. erreicht), als auch der verminderte Gehalt an Sauerstoff (Speck [21]). Haldane und Lorrain Shmith [22]) beobachteten, dass bei einer Zunahme der Kohlensäure in der Atemluft um 0,2 Proz. die Alveolarventilation bereits um 100 Proz. des Ruhewertes gesteigert wird.

Nach Leimdörfer [23]) tritt die günstigste Wirkung dann ein, wenn beide Faktoren, Kohlensäure-Vermehrung und Sauerstoff-Verminderung zusammentreffen.

Unklarheit herrscht noch über den Punkt, ob die Kohlensäurevermehrung und der Sauerstoffmangel als solche wirksam sind, oder ob durch die Kohlensäureanreicherung, besonders aber durch die durch O_2-Mangel bedingte langsamere Entgiftung der im Stoffwechsel entstehenden, leichtoxydierbaren Stoffe (organische Säuren, deren rasches Auftreten im Zentralnervensystem bei O_2-Mangel durch die Untersuchungen Langendorffs [25]) wahrscheinlich gemacht, durch Hopkins [26]) nachgewiesen wurde (G. Bayer [27])), eine Verschiebung in der Wasserstoffionenkonzentration (Pflüger [24]) nach der sauren Seite hin die Atmungserregung verantwortlich sind. Lehmann [28]) und ebenso Walther [29]) haben experimentell nachgewiesen, dass Säuren innerhalb gewisser Konzentrationen erregend auf das Atemzentrum einzuwirken vermögen; zu dem gleichen Ergebnis kam Winterstein [30]), der die Theorie aufstellte, „dass weder der Sauerstoffmangel noch die (höhere) Kohlensäurespannung als solche, sondern einzig und allein die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes die chemische Regulierung der Atmung besorge, indem die Erregbarkeit des Atemzentrums mit der Konzentration der Wasserstoffionen innerhalb gewisser Grenzen parallel geht und die Aufgabe der Atmung darin besteht, die H-Ionenkonzentration des Blutes konstant zu erhalten". Allem Anschein nach handelt es sich also um eine „Selbststeuerung" der Atmung.

Andere Forscher vertreten die Ansicht, dass die Kohlensäure in das Kation $H^{\cdot}$ und das Anion HCO_3' dissoziert und dass das Letztere hauptsächlich für die Wirkung auf das Atemzentrum verantwortlich zu machen ist. Laqueur und Verzár [31]) führen als Beweis für diese Hypothese an, dass sie bei ihren Versuchen fanden, dass die Atmung durch starke Säuren erst bei einer viel höheren H-Jonenkonzentration beeinflusst wird, als dies bei der Kohlensäure der Fall ist. Sie führen daher die stärkere Wirksamkeit der Kohlensäure anf die Atmung auf das HCO_3-Anion zurück.

Endlich stehen einige Autoren (z. B. Gsell [32])) auf dem Standpunkt, dass die Wirkung auf das

Atemzentrum auch durch die undissoziierte Kohlensäure beeinflusst wird, dass sie in diesem Zustande leichter in die Zellen des Zentralnervensystems eindringt und erst intrazellulär Säurewirkung entfaltet.

Sollen nun Pharmaka die Atmung beeinflussen, so müssen sie am bulbären Atemzentrum angreifen entweder direkt, indem sie in den Stoffwechsel eingreifen und so eine Erhöhung des CO_2-Spiegels und eine Senkung des O_2-Spiegels im Blute bewirken. Manche Pharmaka scheinen nur in ersterem Sinne wirksam zu sein, andere wirken durch CO_2-Vermehrung, bezw. O_2-Verminderung, bei wieder anderen scheint die Atmungserregung auf beiden Wegen zu geschehen. Dies dürfte besonders bei den kampferartig wirkenden Krampfgiften der Fall sein. So ist von Harley [33]), Rodziwillowicz [34]), Hartwig [35]), Kionka [36]) und Ferruza [37]) nachgewiesen worden, dass nach Darreichung von Strychnin. nitr. die Venosität des Blutes merklich zunimmt.

Das souveräne atmungserregende Mittel war lange Zeit der Kampfer. Da ihm jedoch der Mangel der Wasserunlöslichkeit und damit die Unbrauchbarkeit zu intravenösen Applikationen anhaftet, ist es seit langem das Bestreben der Pharmakologen wie der Chemiker, ein kampferartig wirkendes Mittel zu finden, das diesen Mangel nicht aufweist. Obwohl es der Wissenschaft gelungen ist brauchbare intravenös anwendbare Kampferersatzmittel wie z. B. Cardiazol und Coramin auf den Markt zu bringen, so dürfte allein schon aus wissenschaftlichen Ueberlegungen und Gründen, daneben aber auch mit Rücksicht auf den Preis dieser Präparate der Versuch lohnend sein durch Combination altbekannter mit den neueren atmungserregenden Arzneimitteln ein brauchbares, vielleicht auch billigeres Combinationsprodukt zu finden. Vor allem sollte die Frage entschieden werden, ob durch Kombination eine Summation oder Potenzierung der atmungserregenden Wirkung zu erreichen sei oder nicht. Zu diesem Zwecke wurde von jedem hier in Frage kommenden Arzneimittel zunächst die kleinste, eben

wirksame Dosis ermittelt, so weit das noch nicht bekannt war.

Methodik

Die Atmungsfrequenz und das Atemvolumen wurde mit Spirometer nach Dreser auf möglichst einfache Art gemessen. Eine bestimmte Anzahl von Atemzügen (zumeist 10) wurde in das Spirometer geleitet, ihr Volumen und die Zeit dazu abgelesen. Hieraus berechnete sich die Frequenz und das Volumen des einzelnen Atemzuges. Für jede Bestimmung wurde das Mittel aus wenigstens 5 Messungen genommen, die kurz hintereinander ausgeführt wurden. Da ich fand, dass häufig bei einer Steigerung des einen Faktors (Volumen oder Frequenz) eine Verminderung des anderen Faktors vikariirend eintrat, berechnete ich nicht das Minutenvolumen. Bei der Berechnung des Minutenvolumens, des Produktes aus Volumen und Frequenz würde sich sonst keine oder nur eine geringe Wirkung zeigen, während in Wirklichkeit eine erhebliche Wirkung auf den einen der beiden Faktoren vorhanden ist.

Zwei Stunden nach der subkutanen Applikation von 20mg Morphinum hydrochlor. pro Kilogramm Kaninchen wurde mit den Atmungsmessungen begonnen. Das Durchschnittsvolumen der ersten Messung (2 Stunden nach der Morphininjektion) wurde gleich 100 gesetzt und die späteren Werte (nach Jnjektion der Analeptica bezw. deren Combinationen) darauf bezogen. Dadurch wurden die an verschiedenen Tieren gewonnenen Resultate trotz der manchmal sehr verschiedenen absoluten Werte vergleichbar.

Während 2 Stunden nach subkanter Morphininjektion die Atmung zumeist für mehrere Stunden unverändert blieb, erholte sie sich manchmal schon nach wenigen Stunden merklich. Wahrscheinlich spielt neben individuell verschiedener Empfindlichkeit der Kaninchen auch die Gewöhnung an Morphin eine Rolle.

Diese wurde durch häufig eingeschaltete ein- oder mehrtägige Pausen möglichst umgangen.

Die Empfindlichkeit der morphinvergifteten Kaninchen gegen äussere Reize konnte ich bestätigen; insbesonderc lösten akustische Reize häufig eine oft gewaltige Wirkung auf die Atmung aus.

Die Frage, ob durch Combination von Analepticis eine verstärkte Wirkung (Summation oder Potenzierung) zu erzielen ist, suchte ich dadurch zu lösen, dass ich, soweit dies nicht aus der Arbeit Schübel-Gehlen [38]) ersichtlich ist, zunächst einmal die Geringste wirksame Dosis der einzelnen Pharmaka zu ermitteln suchte. Zeigte sich dann auf eine noch geringere Dosis, combiniert mit einem anderen Analepticum in ebenfalls an und für sich unwirksamer Dosis eine deutliche Wirkung, so ist die Annahme einer Summation oder Potenzierung wohl berechtigt.

Die zu prüfenden Lösungen wurden intravenös, intramusculär und subkutan verabfolgt.

Versuche mit Atropin. sulfuric. allein und in Combinationen

Atropin. war sowohl allein als auch combiniert beim Kaninchen völlig wirkungslos.

Versuche mit Camphogen „Jngelheim" allein und in Combinationen

Die Grenzdosis ist nach intravenöser Jnjektion ungefähr 5 mg pro kg. 10 mg pro kg. machen bei intravenöster Applikation Krämpfe. Subkutan ist die Grenzdosis ungefähr 10 mg pro kg, 50 mg pro kg. haben eine starke Wirkung. Jch konnte die Grenzdosis von 5 mg pro kg. intravenös bestätigen.

Eine sehr starke Wirkung vornehmlich auf das Atemvolumen hat die Combination Camphogen 5 mg mit Coffein. natr. benzoic. 30 mg pro kg. nach intravenöser Darreichung. Es liegt in diesem Falle wahrscheinlich Addition, vielleicht sogar Potenzierung vor.

Die Combination 3 mg Camphogen pro kg mit 5 mg Coramin pro kg hatte intravenös gegeben kaum eine Wirkung. Ohne merkliche Wirkung war auch die intravenöse Gabe der Combination 5 mg Camphogen mit 5—10 mg Ephetonin „Merck" pro kg. Ebenso zeigte sich auf intravenöse Darreichung von 3 mg Camphogen mit 0,3 mg Dicodid. hydrochlor. pro kg nur eine schwache Wirkung. Auf die intravenöse Applikation von 3 mg Camphogen mit $^1/_{300}$ mg Strychnin. nitr. pro kg war ausser einer kurz dauernden mässigen Frequenzsteigerung keine Wirkung zu bemerken.

Versuche mit Cardiazol allein u. in Combinationen

Die Grenzdosis für Cardiazol bei intravenöser Zufuhr ist mit 2 mg pro kg gefunden, bei subkutaner Darreichung mit 10 mg pro kg. Alle meine Versuche zeigten erst bei 10 mg pro kg intravenös gegeben eine schwache Wirkung. Jntramusculär verabreicht waren Dosen von 5—7,5 mg pro kg unwirksam, 10 mg pro kg wirkten zuweilen schwach. Es scheint somit die von Schübel-Gehlen (l.c.) gefundene subkutane Grenzdosis auch die Grenzdosis intramusculär zu sein.

Jntravenös verabreicht wirkten 1 mg Cardiazol mit 2,5 mg Codein. phosphoric. pro kg nicht. Die Wirksamkeit von 1,5 mg Cardiazol mit 3,5 mg Codein. phosphoric. pro kg combiniert intravenös gegeben ist fraglich. Eine sehr starke Wirkung zeigte sich auf die intravenöse Darreichung von 1 mg Cardiazol mit 5 mg Codein. phosphoric. pro kg combiniert. Zum mindesten liegt hier Addition, wahrscheinlich Potenzierung vor. (Abb. 1)

Subkutan gegeben wirkten Dosen von 2,5 mg Cardiazol mit 2,5—5 mg Codein. phosphoric. pro kg combiniert nicht atmungserregend ; auf 5 mg Cardiazol mit 10 mg Codein. phosphoric. pro kg combiniert, subkutan injiziert war die Wirkung fraglich. Dagegen wirkten 5 mg Cardiazol mit 25 mg Codein. phosphoric. combiniert subkutan gut. (Abb. 2)

Mehrmals hatte dieselbe Dosis weniger Wirkung auf das Volumen als auf die Frequenz, die gut ge-

steigert wurde. Jntramusculär verabreicht zeigte sich bei der Dosierung von 2,5 mg Cardiazol und 2,5—5 mg Codein. phosphoric. pro kg keine Wirkung; auf 5 mg Cardiazol mit 5—10 mg Codein. phosphoric. pro kg intramusculär verabreicht war eine mittlere Wirkung zu beobachten.(Abb.3.)Bei einerSteigerung der Dosierung auf 5 mg Cardiazol mit 15 mg Codein. phosphoric. pro kg zeigte sich auf intramusculäre Jnjektion eine sehr starke Wirkung (Abb.4.)Auf eine weitere Steigerung von Codein. phosphoric. auf 25 mg mit der gleichen Menge Cardiazol (5 mg) pro kg zeigte sich dagegen nnr eine mässige Wirkung hauptsächlich Steigerung der Frequenz. 7,5 mg Cardiazol mit 37 mg Codein. phosphoric. combiniert intramusculär gegeben hatte eine enorme atmungserregende Wirkung, die nach 50 Minuten unter starken Krämpfen zum Exitus führte.

Die günstige Wirkung dieser Combination erstrekt sich offenbar nur auf die Atmung, da Versuche am isolierten Froschherzen (Rana esculenta) mit Cardiazol und Codein. phosphoric. nicht nur keine Belebung der Herztätigkeit, sondern sogar vielfach wie auch Codein. phosphoric. allein eine Lähmung (diastolischen Stillstand) verursachten. Die Herzlähmung durch Codein. phosphoric. wurde durch Cardiazol manchmal bald behoben, zumeist aber nicht mehr beseitigt. Eine Belebung der Herztätigkeit durch diese Combination war niemals zu beobachten.

Aus den Versuchen ergibt sich demnach folgendes Resultat für die kleinsten wirksamen Dosen :

pro kg	Codein. phosphoric.	Cardiazol
intravenös:	1 mg	2 mg
subkutan:	20 mg	10 mg
intramusculär:	?	10 mg

Das Ergebnis bei der combinierten Darreichung von Cardiazol und Codein. phosphoric. ist folgendes :

pro kg	kleinste wirksamste Dosis	optimale Dosis	Art der Wirkung
intravenös:	3,5 mg Cod. + 1,5mg. Card.	5mg Cod. + 1mg Card.	Potenzierung?
subkutan:	10 mg Cod. + 5 mg. Card.	25mg Cod + 5mg Card.	Addition?
intramusculär:	15 mg Cod. + 5 mg. Card.	25mg Cod + 5mg Card.†)	Addition?

†) 37 mg Cod. + 7,5 mg Card. führten zum Exitus.

Jntravenöse Versuche mit 2 mg Cardiazol nnd 30 mg Coffein. natr. benzoic. pro kg hatten keine ausgesprochene Wirkung ; dasselbe Resultat ergab der Versuch mit der gleichen Dosis Cardiazol und dem salicylsauren Coffeinsalz.

5 mg Cardiazol combiniert mit 5 mg Coramin pro kg haben eine fragliche Wirkung. 10 mg Cardiazol mit 5 mg Coramin pro kg combiniert haben eine schwache Wirkung. Hier kann aber von einer Addition keine Rede sein, da beide Dosen allein dieselbe Wirkung zeigen.

Auf intravenöse Applikation von 2 mg Cardiazol mit 1 mg Dicodid. hydrochlor. zeigte sich keine Addition oder Potenzierung, da die Dicodid-Dosis allein dieselbe Wirkung hervorbringt. (Siehe später unter Dicodid.)

Die Combination von 10 mg Cardiazol mit 5 mg Ephetonin „Merck" pro kg hatte intravenös eine ausserordentlich starke Wirkung. Wahrscheinlich liegt hier Addition vor.

Während die intravenöse Gabe von 1 mg Cardiazol mit 0,1 mg Lobelin pro kg gar keine Wirkung zeigte, ist eine solche bei gleicher Applikationsweise in der Dosierung von 2 mg Cardiazol und 0,2 mg Lobelin pro kg in geringem Masse vorhanden.

Sämtliche 4 Versuche mit 2,5 mg Cardiazol mit $^1/_{300}$ mg Strychnin nitr. pro kg combiniert zeigten intravenös gegeben eine starke Wirkung, allerdings von kurzer Dauer. Jedoch berechtigt dieser Ausfall der Versuche nicht unbedingt zur Annahme einer Potenzierung, da die gleiche Menge Strychnin. nitr. zuweilen ähnliche Wirkung hervorbringt. (Näheres siehe Strychnin. nitr.) Ebenfalls starke Wirkungen ergaben die Dosen 2,5 bis 3 mg Cardiazol und $^1/_{200}$ bis $^1/_{100}$ mg

Strychnin. nitr. pro kg intravenös verabreicht. Dagegen ergaben die Dosen von 1 bis 2,5 mg Cardiazol mit $^1/_{50}$ bis $^1/_{25}$ mg Strychnin. nitr. pro kg in gleicher Weise appliziert im allgemeinen nur ganz geringe Wirkungen auf die Atmung. Ganz ähnliche Ergebnisse waren mit Strychnin. nitr. allein (siehe dieses) erhalten worden. Auf die intravenöse Applikation der Combination von 2,5 mg Cardiazol mit $^1/_{300}$ mg Strychnin. nitr. pro kg zeigte sich keine nennenswerte Wirkung. Dagegen trat meist eine ziemlich starke Erregung der Atmung ein auf die subkutane Gabe von 7,5mg Cardiazol mit $^1/_{50}$mgStrychnin.nitr. (Abb. 5 a—d)

Versuche mit 5—10 mg Cardiazol mit $^1/_{25}$ bis $^1/_{10}$ mg Strychnin. nitr. pro kg wirkten bei subkutaner Zufuhr meist nur gering und kurz. 5 mg Cardiazol mit $^1/_{50}$ bis $^1/_{20}$ mg Strychnin. nitr. pro kg intramusculär verabreicht ergaben keine nennenswerten Wirkungen, während 10 mg Cardiazol und $^1/_{20}$ mg Strychnin. nitr. pro kg intramusculär gegeben schon eine deutliche Frequenzzunahme erkennen lassen, die ihren Höhepunkt nach 20 Minuten erreicht und über 2 Stunden anhält. Höhere Dosen von 5—10 mg Cardiazol mit $^1/_{10}$ mg Strychnin. nitr. pro kg ergaben intramusculär appliziert nur geringe Atmungswerte, die auch mit den Einzelkomponenten zu erzielen waren: Also keine Addition und Potenzierung.

Die kleinsten wirksamen Dosen für Cardiazol sind aus der oben angeführten Tabelle ersichtlich; die kleinsten wirksamen Dosen für Strychnin. nitr. sind unten aufgeführt. Das Ergebnis der combinierten Darreichung von Cardiazol mit Strychnin. nitr. ist:

pro kg	kleinste wirks. Dos.	optim. Dos.	Art d. Wirkg.
intravenös:	2,5 mg. Card + $^1/_{300}$ mg Strychn.	2,5 mg Card.+ $^1/_{300}$mgStrychn.	Addition?
subkutan:	7,5 mg Card. + $^1/_{50}$ mg Strychn.	7,5 mgCard.+ $^1/_{50}$mgStrychn.	Potenzrg.?
intramuscul.:	10 mg Card. + $^1/_{20}$mg Strychn.	10 mg Card.+ $^1/_{20}$mg Strychn.	?

Versuche mit Codein. phosphoric. allein und in Combinationen

Jntravenös verabreicht hatte 1 mg Codein. phosphoric. pro kg eine starke Atemvolumenszunahme zur Folge ; die Frequenz ist wenig beeinträchtigt. 2 und 5 mg Codein. phosphoric. pro kg intravenös gegeben liessen meist eine nennenswerte Wirkung vermissen. Subkutan sollen 20 mg Codein. phosphoric. pro kg wirksam sein. Jn der Tat fand ich nach subkutaner Einspritzung von 5—10 mg Codein. phosphoric. nur ganz schwache Wirkungen. Auch 10—15 mg Codein. phosphoric. pro kg subkutan gegeben hatten ausser einer mässigen Frequenzsteigerung keinen nennenswerten Einfluss auf das Volumen zur Folge.

Versuche mit Codein. phosphoric. mit Cardiazol combiniert siehe oben unter Cardiazol. 1—2 mg Codein. phosphoric. mit 10—20 mg Coffein. natr. benzoic. pro kg haben nach intravenöser Jnjektion keine besondere Wirkung. Auch 3 mg Codein. phosphoric. mit 5 mg Coramin pro kg haben intravenös gegeben keine merkliche Wirkung auf die Atmung. 5 mg Ephetonin „Merck" intravenös verabreicht zusammen mit 1 mg Codein. phosphoric. pro kg verstärkten die Wirkung des Codein. phosphoric. nicht. 3 mg Codein. phosphoric. mit 0,1 mg Lobelin pro kg haben intravenös appliziert eine gute Wirkung auf das Volumen, nicht auf die Frequenz. Dagegen haben 2 mg Codein. phosphoric. mit $^1/_{50}$ mg Strychnin. nitr. pro kg zusammen intravenös gegeben keine auffallende Wirkung auf das Volumen, bewirken aber eine geringe Steigerung der Frequenz.

Versuche mit Coffein. natr. benzoic. und Coffein. natr. salicylic allein und in Combinationen

Die minimal wirksame Dosis für Coffeinsalze ist nach intravenöser Jnjektion 20 mg pro kg. Jch kann diese Angabe im allgemeinen bestätigen, fand aber sowohl bei dieser Dosierung wie bei weit höheren Dosen (bis 50 mg pro kg) zuweilen auch keine Wirkung; individuelle Empfindlichkeit dürfte hier mitspielen. Die Versuchsergebnisse von Coffein. mit

Camphogen, Cardiazol und Codein. phosphoric. combiniert siehe oben. Combinationen von 30—50 mg Coffein. natr. benz. und Coffein. natr. salicyl. mit 5 mg Coramin pro kg intravenös gegeben wirkten bald erregend, bald nicht erregend auf die Atmung. Coffein. natr. benzoic. oder salicylic. 10—20 mg pro kg mit Ephetonin „Merck" 10 mg pro kg intravenös appliziert hatten keine Wirkung auf die Atmung. Die Combination von 10 mg Coffein. natr. salicyl. mit 0,1 mg Lobelin pro kg hatten bei intravenöser Zufuhr recht geringe Wirkung auf das Atemvolumen, vielleicht etwas Wirkung auf die Frequenz. 10 mg Coffein. natr. salicyl. mit $^1/_{50}$ mg Strychnin. nitr. pro kg waren nach intravenöser Darreichung völlig wirkungslos.

Versuche mit Coramin allein und in Combinationen

Die mindest wirksame Dosis von Coramin ist bei subkutaner Gabe 50 mg pro kg. Ich konnte mit dieser Dosis nur eine schwache Wirkung erzielen. Eine optimale Wirkung hatten 100 mg pro kg subkutan gegeben. Das gleiche Ergebnis erhielt ich nach subkutaner Injektion von 200 mg Coramin pro kg jedoch traten dabei Krämpfe auf. Nach intravenöser Einverleibung tritt erst bei 10 mg Coramin pro kg eine deutliche Wirkung auf. Optimal wirkte Coramin intravös bei 25 mg pro kg.

Combinationen von Coramin mit Cardiazol, Codein. phosphoric. und Coffein. siehe oben! Nach intravenöser Gabe von 5 mg Coramin mit 5—10 mg Ephetonin „Merck" zeigte sich keine Wirkung. Aehnlich verhielt es sich mit den Versuchen: 5—10 mg Coramin und 0,1 mg Lobelin pro kg intravenös verabreicht. Einmal zeigte sich eine kaum beachtliche Wirkung auf die intravenöse Gabe von 10 mg Coramin mit 0,2 mg Lobelin pro kg. Während 5 mg Coramin und $^1/_{300}$ mg Strychnin. nitr. pro kg combiniert intravenös keine Wirkung hervorbrachten, war die Wirkung derselben Menge Coramin mit $^1/_{50}$ mg Strychnin. nitr. pro kg auf gleiche Weise gegeben eine durchwegs gute.

Die Wirkung erreichte ihren Höhepunkt nach 20 Min. und dauerte 40 Min., zuweilen länger.

Versuche mit Dicodid. hydrochloric. allein und in Combinationen

Dicodid. hydrochlor. zeigte in der intravenösen Gabe von 0,5 mg pro kg eine deutliche anregende Wirkung auf die Atmung. Bei der Darreichung von 1 mg pro kg intravenös war die Wirkung ungefähr eine Viertelstunde länger dauernd. 0,5 mg Docodid. hydrochl. pro kg scheint bei intravenöser Zufuhr die Grenzdosis zu sein. Ueber die Wirkung der Combinationen von Dicodid. hydrochlor. mit Champhogen und Cardiazol wurde bereits auf Seite 9 und 11 berichtet.

Versuche mit Ephetonin „Merck" allein und in Combinationen

5 und 10 mg Ephetonin „Merck" pro kg waren intravenös verabreicht ohne ausgesprochene Wirkung auf die Atmung. Von den Combinationen sind ausserdem noch folgende versucht worden: 0,5 mg Ephetonin „Merck" und 0,1 mg Lobelin pro kg wirkten wenig und kurz auf Atemvolumen und Frequenz, wohl durch das Lobelin allein veranlasst. 5—10 mg Ephetonin „Merck" mit $^1/_{50}$ mg Stychnin. nitr. combiniert intravenös gegeben zeigten ausser einer geringen Frequenzsteigerung keine Wirkung.

Versuche mit Lobelin allein und in Combinationen

Die kleinste intravenös wirksame Dosis von Lobelin ist 0,2 mg pro kg Kaninchen. Ich fand bei einer solchen intravenösen Gabe als Wirkung nur eine kleine Steigerung der Frequenz, während ich als minimal wirksame Dosis auf das Volumen 5 mg pro kg bei intravenöser Darreichung fand. Subkutan haben 0,5 mg pro kg eine Frequenzsteigerung zur Folge, während 1 mg pro kg subkutan gegeben auch das Volumen steigert.

Von den noch nicht besprochenen Combinationen mit Lobelin wäre nur noch die mit Strychnin. nitr. zu erwähnen. 0,1 mg Lobelin mit $^1/_{300}$ mg Strychnin. nitr. pro kg hat intravenös verabreicht keine nennenswerte Wirkung. Diese Wirkung bringt Strychnin. nitr. auch allein hervor. (Siehe unten!)

Versuche mit Strychn. nitr. allein u. in Combinationen

$^1/_{300}$ mg Strychnin. nitr. pro kg intravenös gegeben dürfte die Grenzdosis sein. Diese Dosis hat zuweilen eine überraschend starke Wirkung gezeigt. Bemerkenswert ist, dass der Gipfel der Kurve erst nach 50 Minuten in Erscheinung tritt. Es verstreicht also eine gewisse Latenzzeit zwischen Jnjektion und Maximum der Wirkung auf das Atemvolumen. $^1/_{200}$ mg pro kg hat ebenfalls eine starke Wirkung zur Folge, jedoch rasch abklingend. $^1/_{100}$—$^1/_{25}$ mg Strychnin. nitr. pro kg intravenös verabreicht ergab merkwürdiger Weise meist geringere Wirkung, wobei aber auch Ausnahmen zu verzeichnen sind. Höhere Dosen dürften wegen der Krampfgefahr zu vermeiden sein. Subkutane Versuche mit Strychnin. nitr. zeigten, dass Dosen unter $^1/_{20}$ mg pro kg keine Wirkung haben. Dosen von $^1/_{20}$ mg pro kg zeigten den Höhepunkt der mittleren Wirkung einmal nach 90 Minuten, das andere Mal nach 60 Minuten. Sehr starke Wirkung hatte ein $^1/_{10}$ mg Strychnin. nitr. pro kg nach subkutaner Jnjektion. (Abb.7.) $^1/_5$ mg Strychnin. nitr. pro kg zeigte eine starke Frequenzzunahme u. bewirkte bereits Krämpfe. Jntramusculär hatte $^1/_{20}$ mg pro kg keine Wirkung, $^1/_{10}$ mg pro kg zuweilen schwache Wirkung, konnte aber auch sehr starke Wirkung hervorbringen. Wieweit bei diesen Strychninversuchen eine gesteigerte Erregbarkeit auf Berührung die Ergebnisse beeinflusst dürfte sehr von der Jndividualität des Tieres abhängen.

Jedesmal mittelstarke Wirkung (hauptsächlich auf die Frequenz) waren mit $^1/_5$ mg pro kg zu erzielen ; jedoch war diese Dosis jedesmal schon krampferzeugend. Aus diesen Versuchen ergibt sich für Strychnin. folgendes :

pro kg	kleinste wirksame Dosis	optimale Dosis
intravenös :	$^1/_{300}$ mg	$^1/_{50}$ mg
intramusculär :	$^1/_{7,5}$ mg	$^1/_{7,5}$ mg
subkutan :	$^1/_{20}$ mg	$^1/_{10}$ mg

Die Wirkung der Combinationen von Strychnin. nitr. mit anderen atmungserregenden Arzneimitteln wurde bereits oben erwähnt.

Zusammenfassung

Eine Anzahl atmungserregender Pharmaka wurde neu allein und combiniert am morphinvergifteten Atmungszentrum des Kaninchens auf ihre Wirksamkeit untersucht. So wurde unter anderem Ephetonin „Merck", Codein. phosphoric. und Strychnin. nitr. geprüft; die beiden letzteren erwiesen sich als recht brauchbare atmungserregende Mittel.

Von den Combinationen zeigten die meisten keine stärkere Wirkung als ihre Einzelkomponenten. Eine Addition, wenn nicht gar eine Potenzierung liegt aber bei den Combinationen Cardiazol mit Codein. phosphoric und Strychnin. nitr. mit Cardiazol vor; ferner scheint bei folgenden Mitteln eine günstige Combinationswirkung vorhanden zu sein: Camphogen mit Coffein; Cardiazol mit Ephetonin „Merck"; Coramin mit Strychnin. nitr. Es zeigte sich bei vielen Versuchen, dass die Wirkung nicht immer in gleichem Masse mit steigenden Dosen der Einzelkomponenten zunimmt. Bei allen Combinationen spielt aber ausser dem Conzentrationsverhältnis und dem Zufuhrweg zweifellos auch die Löslichkeit, besonders der Teilungscoeffizient und nicht zuletzt die Resorptionsgeschwindkeit eine Rolle. Es ist an die Möglichkeit zu denken, dass eine gewisse Substanz in die arzneiempfindliche Zelle rascher eindringt als die andere und der letzteren so das Eindringen verwehrt oder dasselbe wenigstens verzögert. So kann das häufiger beobachtete Nacheinander der Wirkungen erklärt werden.

Obwohl eine grössere Anzahl Atmungsmittel in den verschiedensten Verhältnissen in Bezug auf Dosis parenteral auf 3 Wegen injiziert wurde, so haben sich doch nur wenig brauchbare Combinationen und vielleicht auch praktisch brauchbare Resultate finden lassen. Es müssten zweifelos noch viele Versuche angestellt werden, da die Ergebnisse nicht gleichförmig ausfielen. Wenn in vielen Fällen keine auffallende, in manchen sogar auch bei höheren Dosen der Mittel keine Wir-

kung gesehen wurde, so darf wohl geschlossen werden, dass das Atemzentrum von den verschiedensten Seiten angegriffen werden kann. Vielleicht können sich sogar an und für sich atmungserrengende Arzneimittel in ihrer Wirkung abschwächen — ähnlich wie verschiedene Opiumalkaloide, — während sich andere in Bezug auf die atmungserregende Wirkung nicht nur addieren, sondern auch potenzieren können, z. B. Strychnin. nitr. mit Cardiazol und Codein. phosphoric. mit Cardiazol

Schrifttum

Meist zitiert nach : Handbuch der normalen und pathol.. Physiologie
und : Handbuch der experimentellen Pharmakologie v. Heffter

1) J. Gad und Marinescu : Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. sciences. 1882. Bd. 115 Nr. 12.
2) Arnheim : Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894 S.35 ff.
3) C. Bayer : Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. 1925 Bd. II. S. 230 ff.
4) Lumsden : Journ. of physiol. Bd. 57, 1923 u. Bd. 58, 1924
5) R. Schoen : Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 135 Heft 3|4 S. 198, 1928
6) Rokitansky : Wiener med. Jahrb. 1874
7) Langendorff: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880 S. 518—549
8) Chauveau : Cpt.rend. des sèances de la soc. de biologie 1891 Nr. 34
9) Foà, C. : Arch. di fisiol. Bd. 6 S. 536, 1909
10) Rosenthal : Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. IV. S. 536, 1909
11) Schrader, M.E.G. : Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 91
12) Knoll, Ph. : Sitzungsber. d. Akad. Wien. Bd. 95, III. Abt. 1887
13) Langendorff: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1887
14) Foà, C. : Mem. della R. acad. della science di Torino (2) Bd. 62 S. 336, 1909

15) Schoen, R. : Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 138 H. 5|6 S. 364 u. 366
16) Minkowski, O. : Krehl-Marchands Handb. d. allg. Pathol. Bd. II, 1 S. 465 ff.
17) Winterstein, H. : Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 138 S. 167 ff.
18) Baglioni, S. : Ergebn. d. Physiol. Bd. 11, 1910
19) Douglas, Cordon : Ergebn. d. Physiol. Bd. 14. 1914
20) Bayer, Gustav: Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. II, S. 242
21) Speck : Physiol. d. menschl. Atmens
22) Haldane und Lorrain-Shmith : Journal of pathol. a. bacteriol. Bd. 1, S. 168, 1892
23) Leimdörfer, A. : Biochem. Zeitschr. Bd. 22, S. 45, 1909
24) Pflüger, E. : Pflügers Arch. f. die ges. Physiol. Bd. 1, 1888
25) Langendorff, O. : Neurol. Zentralbl. 1885, Nr. 24
26) Hopkins, zit. bei Douglas u. Haldane : Journ. of physiol. Bd. 42, S. 284, 1888
27) Bayer, C. : Handb. der norm. u. pathol. Physiol. Bd. II, S. 243
28) Lehmann, C. : Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 42, S. 284. 1888
29) Walther, F. : Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 7, S. 148, 1877
30) Zentralbl. f. Physiol. Bd. 24, S. 811 und Pflügers Arch. f. die ges. Physiol. Bd. 138, S. 167, 1911
31) Laqueur und Verzàr, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 130, 1900
32) Gsell : Proc. of the soc. f. exp. biol. Bd. 20, 1923
33) Harley C. : Lancet 1855, 1, 619, 647
34) Rodziwillowicz : Arbeiten a. d. Pharmak. Inst. zu Dorpat, 2, 71, 1888
35) Hartwig, Diss. 1901
36) Kionka, H.: Arch. intern. de Pharmakodyn. 5, S. 111, 1899
37) Ferruza, G. : Arch. Ital. de Biol. 31, 307, 1899
38) Schübel K. und Gehlen W. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 133, Heft 5|6. S. 295—316.

Lebenslauf.

Jch, Anton Reiter bin geboren am 21. November 1899 zu Griesbach im Rottal als Sohn des verstorbenen Apothekenbesitzers Hans Reiter und seiner Ehefrau Maria, geb. Sell. Jch besitze die bayerische Staatsangehörigkeit.

Nachdem ich die Volksschule in Griesbach besucht hatte, trat ich 1910 ans Hum. Gymnasium in Passau über ; ab 1915 war ich am Hum. Gymnasium in Burghausen a. d. Salzach. Von dort wurde ich am 2. Juni 1917 zum Heeresdienst eingezogen. Anfang März 1918 kam ich ins Feld zum kgl. bayer. 16. Jnf.-Regt. Dort diente ich in Lothringen und Flandern bis zur Revolution 1918. Ab Januar 1919 besuchte ich einen Kriegsteilnehmerkurs am Gymnasium Burghausen. Am 26. April 1919 rückte ich beim Freikorps Griesbach-Passau ein und machte mit ihm die Befreiung der Stadt Rosenheim von der Spartakistenherrschaft mit. Ab Mitte Juni wurde mein Freikorps von der Reichswehr übernommen. Jm Juli erhielt ich das Absolutorium meines Gymnasiums. Jch musste nun in die Apotheke meines Vaters als Lehrling eintreten. Jm September 1921 machte ich die pharmazeutische Vorprüfung an der Regierung in Landshut. Das vorgeschriebene Assistentenjahr verbrachte ich an der väterlichen Apotheke. Jm Herbst 1922 bezog ich die Universität. Jn München studierte ich 2 Semester lang Pharmazie ; dann zwang mich die Not in der Jnflationszeit das Studium abzubrechen. Jch blieb wieder am väterlichen Geschäft. Da mich der Beruf eines Apothekers bei der derzeitigen Spezialitätenwirtschaft ganz und gar nicht befriedigen konnte und weil mir andererseits durch den inzwischen erfolgten Tod meines Vaters die Möglichkeit genommen war, das elterliche Geschäft unter den heutigen Gesetzesbestimmungen über Apothekenkonzessionen jemals zu übernehmen, so entschloss ich mich, das Studium zu wechseln. Jm Herbst 1924 immatrikulierte ich mich in Erlangen als Mediziner. Jm Sommer 1926

machte ich ebendort die ärztliche Vorprüfung. Das erste klinische Semester studierte ich an der Universität in Wien, die beiden folgenden in München, die zwei letzten Semester wieder in Erlangen. Jm Sommer 1929 bestand ich die ärztliche Prüfung in Erlangen. — Seit 10. Dezember 1928 arbeite ich mit einer durch die ärztliche Prüfung bedingten Unterbrechung von 3einhalb Monaten an dieser Arbeit.

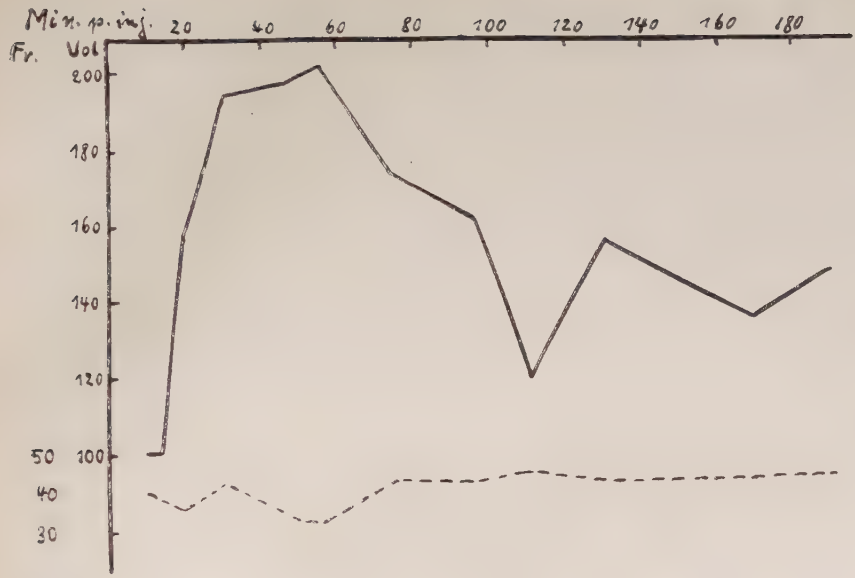

Abb. 1. Cardiazol 1 mg pro kg + Codein. phosphoric. 5 mg pro kg intravenös.

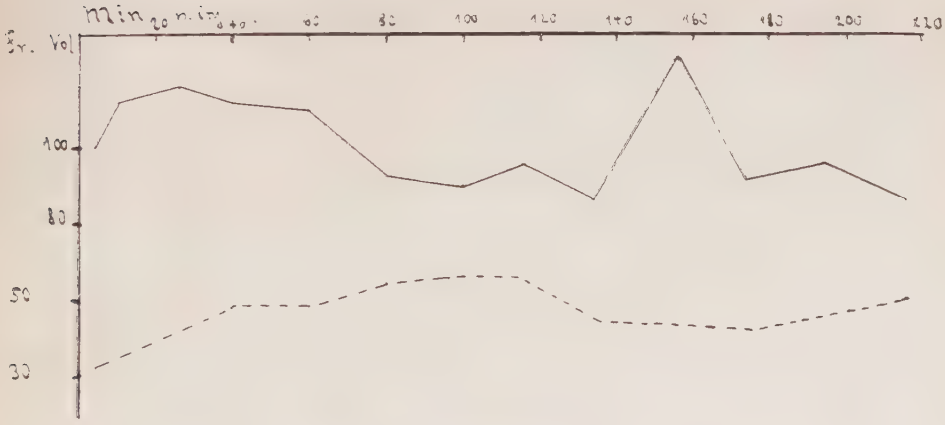

Abb. 2. Cardiazol 5 mg pro kg + Codein. phosphoric. 25 mg pro kg subkutan.

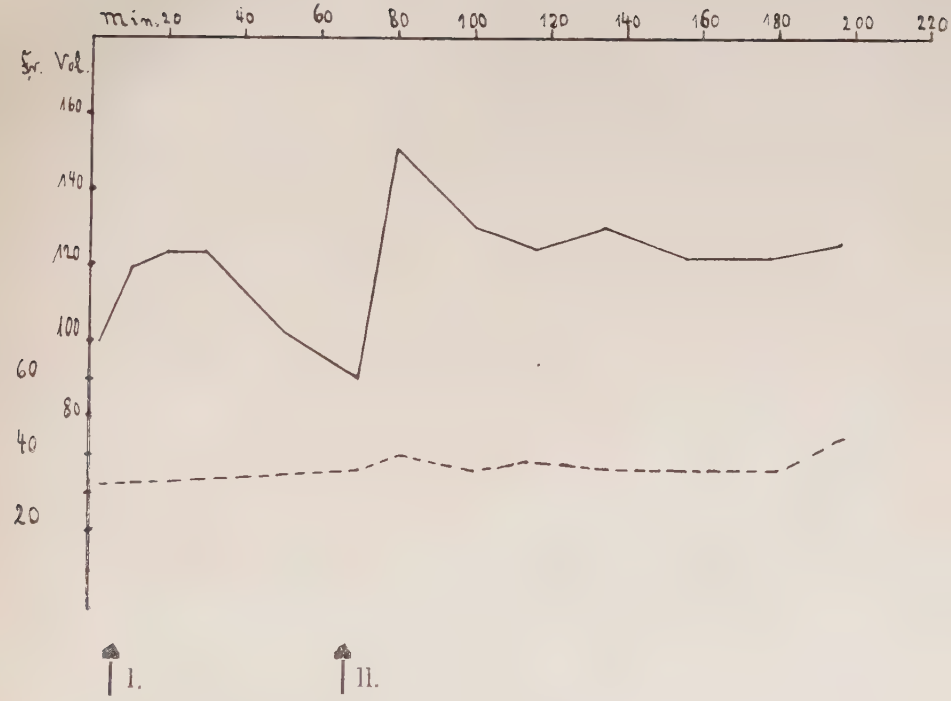

Abb. 3 I. Cardiazol 5 mg pro kg + Codein. phosphoric. 2,5 mg pro kg intramusculär.
II. Cardiazol 5 mg pro kg + Codein. phosphoric. 5 mg pro kg intramusculär.

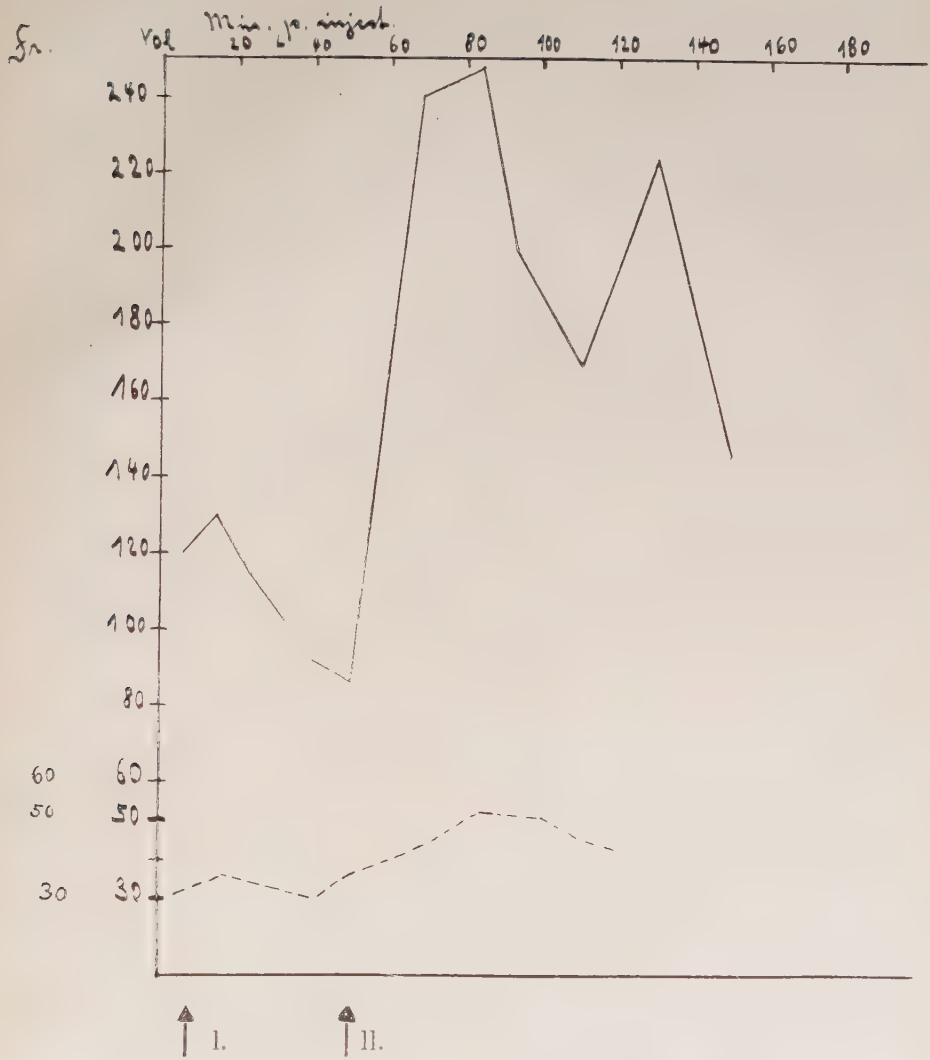

Abb. 4. I. Cardiazol 5 mg pro kg + Codein. phosphoric. 10 mg pro kg intramusculär
II. Cardiazol 5 mg pro kg + Codein. phosphoric. 15 mg pro kg intramusculär.

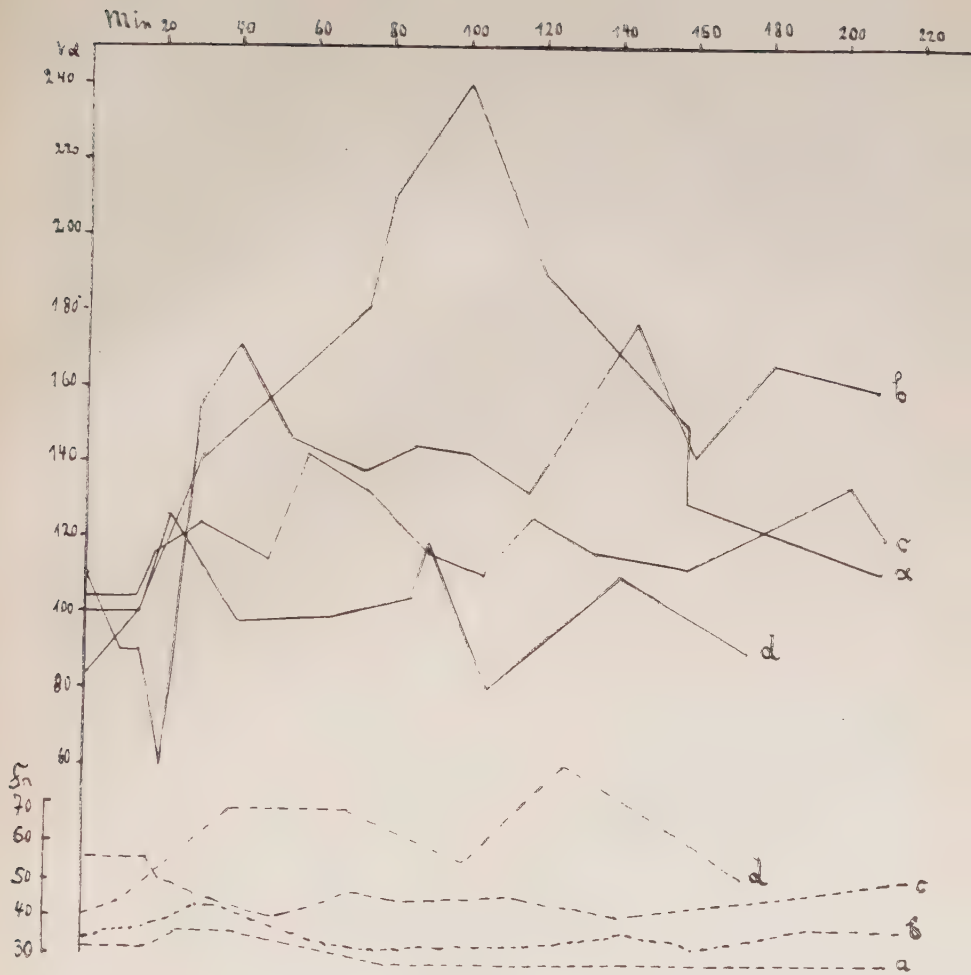

Abb. 5 a – d je: Cardiazol 7,5 mg pro kg + Strychnin. nitr. $^1/_{50}$ mg pro kg subkutan.

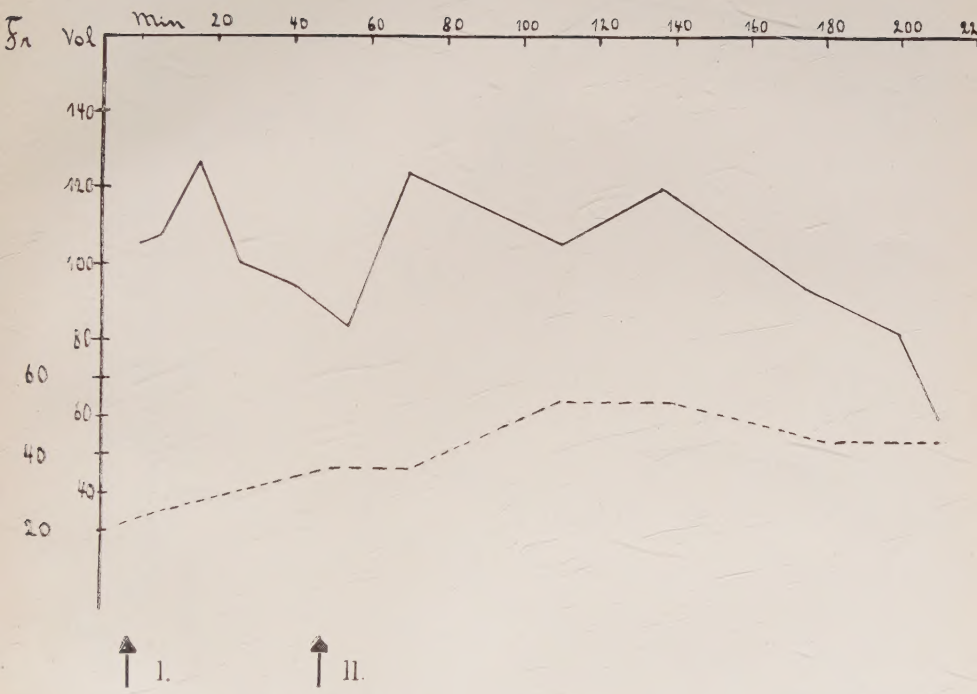

Abb. 6. I. Codein. phosphoric. 10 mg pro kg intramusculär
II. Codein. phosphoric. 5 mg pro kg intramusculär

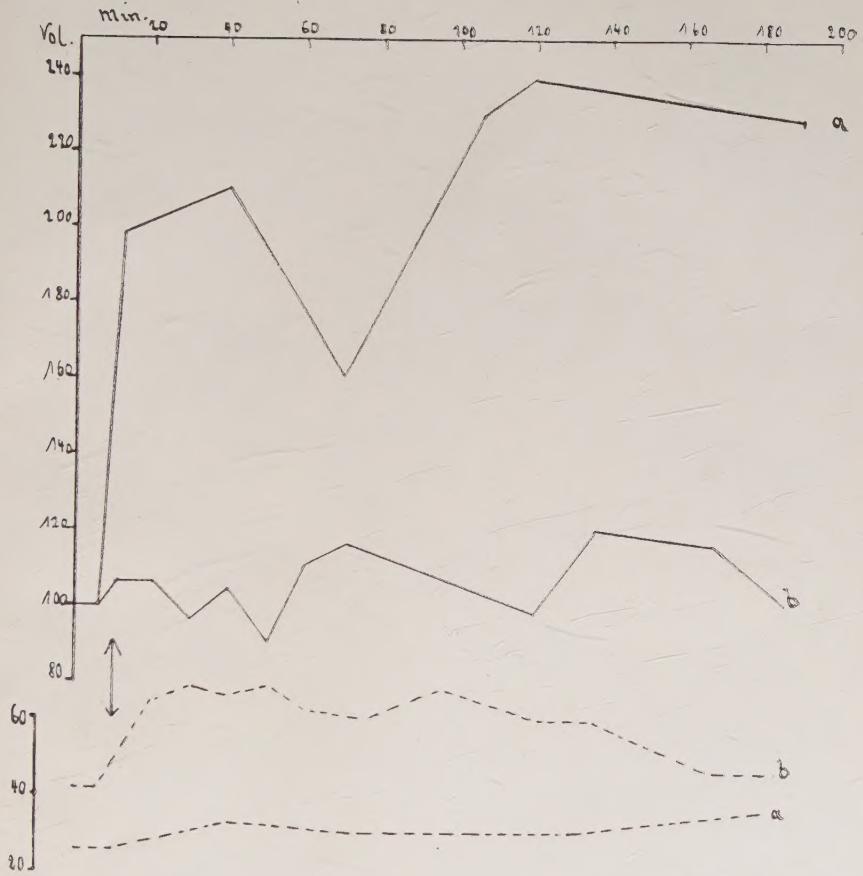

Abb. 7 a)Strychnin. nitr. $^1/_{10}$ mg pro kg subkutan
b)Strychnin. nitr. $^1/_{50}$ mg pro kg subkutan